

Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами

Е. В. Ших, В. М. Булаев, О. А. Демидова, Е. А. Сокова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 24.03.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Проведен анализ данных научной литературы о результатах клинических исследований, свидетельствующих о том, что биологически активные вещества некоторых лекарственных растительных препаратов изменяют эффективность и безопасность лекарственных препаратов различных фармакологических групп при их совместном применении. Рассмотрены виды взаимодействия между биологически активными веществами лекарственных растительных препаратов и лекарственных препаратов синтетического происхождения. Показано, что лекарственные растительные препараты оказывают воздействие на фармакодинамику лекарственных препаратов синтетического происхождения при их совместном применении. Это может приводить как к повышению эффективности и безопасности лечения, так и к развитию нежелательных реакций. Показана необходимость унификации разделов в инструкциях по применению лекарственных растительных препаратов, разрешенных в России для медицинского применения, отражающие их безопасность.

Ключевые слова: фармакокинетическое взаимодействие; фармакодинамическое взаимодействие; лекарственный растительный препарат; нежелательные реакции; изоферменты цитохрома P450; P-гликопротеин.

Библиографическое описание: Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Сокова ЕА. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 48–52.

В последние годы опубликованы многочисленные клинические данные, свидетельствующие о том, что биологически активные вещества (БАВ) некоторых лекарственных растительных препаратов (ЛРП) изменяют эффективность и безопасность лекарственных препаратов синтетического происхождения (ЛПСР) при их совместном применении, оказывая влияние на их фармакокинетику и фармакодинамику.

Проблема взаимодействия БАВ ЛРП и ЛПСР имеет большое практическое значение; по данным литературы, при совместном применении лекарственных средств синтетического и растительного происхождения в 16 % случаев возникают побочные эффекты [1]. В настоящее время описано более 50 ЛРП, оказывающих выраженные побочные эффекты при их совместном применении с синтетическими фармацевтическими препаратами [2]. По данным ВОЗ, наиболее часто ЛРП вызывают нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, вызывают аллергические реакции, также достаточно часто могут наблюдаться развитие бронхоспазма, судороги, галлюцинации, тромбоцитопения и т.д. [3].

В клинической практике врачу часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту нужно назначить одновременно несколько лекарственных средств (ЛС). Предпосылками к этому являются наличие нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и/или безопасность монотерапии (при необходимости снижения риска развития нежелательных реакций (НР)). При этом синтетические ЛС и БАВ лекарственных растений (ЛР) могут взаимодействовать между собой, что может приводить к изменению эффективности и безопасности ЛПСР при одновременном или последовательном его при-

менении с ЛРП, или наоборот. Взаимодействие, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, является основой рационального комбинирования ЛС. Однако взаимодействие может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, в таком случае речь идет о нерациональных комбинациях ЛРП и ЛПСР. Источником потенциально опасных комбинаций могут быть взаимодействия БАВ ЛРП с ЛПСР, приводящие к повышению риска развития НР. Взаимодействие между ЛС синтетического и растительного происхождения активно изучается. Имеется ряд сообщений о клинически значимых взаимодействиях подобного рода, а также клинические исследования, посвященные изучению влияния ЛРП на фармакокинетику и фармакодинамику ЛПСР.

В клинической практике имеют место следующие виды взаимодействия ЛРП с ЛПСР:

- фармакокинетическое взаимодействие – влияние БАВ ЛР на фармакокинетику синтетического ЛС (всасывание, распределение, биотрансформация, выведение), приводящее к изменению концентрации последнего в плазме крови;

- фармакодинамическое взаимодействие – влияние БАВ ЛР на фармакодинамику синтетического ЛС без изменения концентрации последнего в плазме крови.

В настоящее время наиболее изученным является фармакокинетическое взаимодействие между БАВ ЛР и ЛПСР.

Прием препаратов на основе ЛР может изменять всасывание синтетических ЛС в ЖКТ за счет влияния на активность P-гликопротеина, субстратами которого являются многие синтетические ЛС, а также некоторые соединения, содержащиеся в ЛР. Субстратами P-гликопротеина являются сердечные гли-

козиды, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, макролиды, фторхинолоны, ингибиторы ВИЧ-протеиназы, статины, многие противоопухолевые средства. Р-гликопротеин — мембранный транспортный белок, локализованный в энтероците на апикальной мембране, обращенной в просвет кишечника («выкачивает» ЛС-субстраты в просвет кишечника), в эндотелиоцитах гематогенноцелулических барьеров (в том числе гематоэнцефалического) на мембране, обращенной в просвет сосудов («выкачивает» ЛС-субстраты в просвет сосуда), на внешних мембранах гепатоцитов и эпителиоцитов почечных канальцев («выкачивает» ЛС-субстраты в желчь и мочу соответственно). В кишечнике Р-гликопротеин препятствует всасыванию ЛС, а в почках и в печени способствует активной секреции в мочу и в желчь [1]. Биологически активные соединения, содержащиеся в ЛР, могут снижать или повышать активность Р-гликопротеина. При совместном применении ЛР — ингибитора Р-гликопротеина с лекарственным препаратом — субстратом Р-гликопротеина увеличивается не только всасывание ЛС, но и проникновение его в ткани, при этом угнетается выведение, что приводит к повышению концентрации ЛС и возрастанию риска развития НР. Наоборот, при совместном применении ЛР — индуктора Р-гликопротеина с ЛС — субстратом Р-гликопротеина не только угнетается его всасывание, но и уменьшается проникновение в ткани, усиливается выведение, что приводит к снижению концентрации ЛС-субстрата и уменьшению его эффективности. Совместное применение экстракта зверобоя (*Hypericum perforatum*) с ЛС-субстратами гликопротеина-Р (дигоксин, фексофенадин, ряд цитостатиков) приводит к снижению концентрации последних в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии. Изучение фармакокинетики дигоксина у больных, одновременно принимающих экстракт зверобоя, показало снижение концентрации дигоксина в плазме крови почти в 2 раза.

БАВ ЛР могут изменять фармакокинетику ЛС, влияя на их распределение за счет вытеснения их из соединений с белками плазмы крови.

Биологически активные вещества ЛР могут оказывать индуцирующий или ингибирующий эффект на изоферменты цитохрома P450, меняя таким образом биотрансформацию ЛС. Изоферменты цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8, CYP2E1), которые локализованы не только в гепатоцитах, но и в энтероцитах кишечника, участвуют в I фазе биотрансформации ЛС [1]. Есть данные, что некоторые соединения, содержащиеся в ЛР, также метаболизируются данными изоферментами, т.е. могут являться их субстратами. В то же время они могут либо снижать активность определенных изоферментов цитохрома P450 (выполнять функции ингибиторов) либо повышать ее (выполнять функции индукторов). Если ЛР является ингибитором определенного изофермента цитохрома P450, то при его совместном применении с ЛС-субстратом данного изофермента можно ожидать повышения концентрации ЛС и увеличения риска развития НР. Если ЛР является индуктором определенного изофермента цитохрома P450, то при его совместном применении с ЛС — субстратом данного изофермента можно ожидать снижения концентрации ЛС и уменьшения его эффективности.

Среди ЛР, индуцирующих изоферменты цитохрома P450, наиболее хорошо изучены препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*). Согласно опубликованным данным, препараты зверобоя изменяют фармакологическую активность 30–40 % ЛС [2]. Показано, что экстракт зверобоя индуцирует не только CYP3A4, но и CYP2E1. Индуцирующая способность по отношению к CYP3A4 сопоставима с «универсальным» индуктором микросомального окисления рифампицином [3]. Следует отметить, что экстракт зверобоя более интенсивно индуцирует CYP3A4 у женщин, чем у мужчин. Это объясняется хорошо известным фактом — более интенсивной экспрессией гена CYP3A4 у женщин. Совместное применение экстракта зверобоя с ЛС-субстратами CYP3A4 приводит к снижению эффективности данных ЛС за счет ускорения их биотрансформации, что особенно клинически значимо для пероральных контрацептивов (снижение контрацептивного эффекта, повышение риска развития межменструальных кровотечений) [4]; иммуносупрессоров, таких как циклоспорин, такролимус, микофенольная кислота (повышение риска отторжения трансплантата) [5]; статинов, таких как ловастатин, аторвастатин, симвастатин, розувастатин (ослабление гиполипидемического эффекта); ингибиторов ВИЧ-протеиназы, таких как индинавир и др. (снижение противовирусной активности); блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как верапамил, нифедипин, амлодипин, фелодипин, дилтиазем (ослабление гипотензивного эффекта); ивабрадина (ослабление отрицательного хронотропного эффекта); цитостатиков доцетаксела и паклитаксела (ослабление противоопухолевой активности); антигистаминных ЛС, таких как лоратадин и т.д. (ослабление противоаллергического эффекта). Экстракт зверобоя также является индуктором CYP2C9, поэтому способен снижать концентрацию ЛС-субстратов CYP2C9 (НПВС, производные сульфонилмочевины, флувастатин и другие), что особенно клинически значимо для оральных антикоагулянтов (ослабление антикоагулянтного эффекта). Индуцируя CYP2C19, экстракт зверобоя снижает концентрацию ЛС-субстратов CYP2C19 (ингибиторы протонного насоса: лансопразол, пантопразол, рабепразол). Индуцируя CYP1A2, экстракт зверобоя снижает концентрацию теофиллина в плазме крови. Экстракт зверобоя угнетает глюкуронирование ириноксана, повышая риск развития диареи.

БАВ ЛР, перечисленных в таблицах 1 и 2, влияют на фармакокинетику ЛС, метаболизирующихся данными изоферментами.

В таблице 1 представлены ЛР, БАВ которых являются индукторами изофермента цитохрома P450 [6–10].

БАВ ЛР могут ингибировать изоферменты цитохрома P450 (табл. 2).

Подробно описано взаимодействие ЛС с экстрактами и вытяжками лекарственных растений, входящих в состав некоторых комбинированных лекарственных препаратов (гинкго двулопастное, женьшень, солодка голая, чеснок, валериана лекарственная, расторопша пятнистая, ромашка аптечная, эхинацея пурпурная).

БАВ эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*) ингибируют CYP1A2 и CYP2C9 в печени, CYP3A4 кишечника, при этом экстракт эхинацеи оказался индуктором CYP3A4 печени. Эти свойства экстракта эхинацеи могут иметь клиническое значение при совместном применении с ЛС-субстратами данных

изоферментов (теофиллином, фенитоином, циклоспорином).

В эксперименте и в клинических исследованиях, БАВ экстракта гинкго (*Ginkgo biloba*) ингибировали или индуцировали CYP3A4, что вызывало повышение или снижение концентрации ЛС-субстратов CYP3A4 (антагонисты кальция — нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин, фелодипин; статины — ловастатин, симвастатин, аторвастатин; антигистаминные ЛС — лоратадин; иммуносупрессоры: циклоспорин) в плазме крови. В эксперименте, БАВ экстракта гинкго ингибировал CYP2C9, что может вызвать повышение концентрации ЛС-субстратов CYP2C9 (оральных антикоагулянтов: варфарина, аценокумарола; НПВС; пероральных гипогликемических препаратов), однако в клиническом исследовании данный эффект не подтвержден. В эксперименте экстракт гинкго снижал концентрацию теофиллина в плазме крови (предположительно за счет индукции CYP1A2). В клиническом исследовании экстракт гинкго снижал концентрацию омега-3 (предположительно за счет индукции CYP2C19).

Препараты солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) не рекомендуется принимать одновременно с гипотензивными и антиаритмическими средствами, антикоагулянтами, гипогликемическими средствами, гормональными контрацептивами, кортикостероидами, дигоксином, диуретиками, эстрогенами, препаратами тестостерона. Препараты солодки угнетают CYP3A4, CYP1A2, что может вызвать повышение концентрации ЛС-субстратов CYP3A4 (антагонисты кальция, статины, антигистаминные ЛС, иммуносупрессоры), CYP1A2 (кофеин, теофиллин) в плазме крови.

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА КОТОРЫХ ЯВЛЯЮТСЯ ИНДУКТОРАМИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P450

Лекарственные растения, экстракты (вытяжки) из которых входят в состав препарата	Индуклируемые изоферменты цитохрома P450
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	CYP3A4, CYP2E1, CYP1A2 (у женщин)
Эхинацея пурпурная (<i>Echinacea purpurea</i>)	CYP3A4 (в печени)
Зеленый чай (<i>Camellia sinensis</i>)	CYP3A4 (в печени)
Пуерерия лопастая (<i>Pueraria lobate</i>)	CYP1A1, CYP1A2
Розмарин лекарственный (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2, CYP2E1, CYP3A4
Чистец (<i>Stachytarpheta cayennensis</i>)	CYP2B1, CYP2B6
Хмель обыкновенный (<i>Humulus lupulus</i>)	CYP2B1, CYP2B6
Пимбогон лимонный (лимонное сорго) (<i>Cymbopogon citratus</i>)	CYP2B1, CYP2B6
Лавр благородный (<i>Laur nobilis</i>)	CYP2B1, CYP2B6

БАВ ЛР могут влиять на процессы выведения ЛС, изменяя почечную клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, угнетая канальцевую секрецию (а также секрецию желчи в гепатоцитах). Есть данные, что некоторые ЛР могут ингибировать транспортные белки, участвующие в выведении ЛС, в частности, транспортеры органических анионов и Р-гликопротеин.

ЛРП могут влиять на фармакодинамику ЛПСР при их совместном применении. Это может приводить как к повышению эффективности и безопасности лечения, так и к развитию НР. Например, при совместном применении антикоагулянта варфарина и препаратов чеснока посевного, обладающих антиагрегантным эффектом, увеличивается риск развития кровотечений. Препараты гинкго повышают риск развития кровотечений при совместном применении

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА КОТОРЫХ ЯВЛЯЮТСЯ ИНГИБИТОРАМИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P450

Лекарственные растения, экстракты (вытяжки) из которых входят в состав препарата	Индуклируемые изоферменты цитохрома P450
Расторопша пятнистая (<i>Silybum marianum</i>)	CYP2C9, CYP3A4
Эхинацея пурпурная (<i>Echinacea purpurea</i>)	CYP1A2, CYP3A4 (в кишечнике)
Зеленый чай (<i>Camellia sinensis</i>)	CYP3A4 (в кишечнике)
Чеснок (<i>Allium savitum</i>)	CYP2E1
Пуерерия лопастая (<i>Pueraria lobate</i>)	CYP2B1, CYP2E1, CYP3A4
Лимонник (<i>Schisandra fruit</i>)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Дудник даурский (<i>Angelica dahurica</i>)	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Большдо (<i>Peumus boldus</i>)	CYP1A2, CYP3A4
Элеутерококк колючий (<i>Eleutherococcus senicosus</i>)	CYP3A4
Кошачий коготь (<i>Uncaria tomentosa</i>)	CYP3A4
Ромашка аптечная (<i>Matricaria chamomilla</i>)	CYP3A4
Бузина черная (<i>Sambucus Canadensis</i>)	CYP3A4
Желтокорень канадский (<i>Hydrastis Canadensis</i>)	CYP3A4, CYP2D6
Солодка голая (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	CYP3A4
Черемуха поздняя (<i>Prunus serotina</i>)	CYP3A4
Нотоптеригамус надрезанный (<i>Notopterygium incisum</i>)	CYP3A4
Дудник китайский (<i>Angelica sinensis</i>)	CYP3A4
Сапожниковия растопырчатая (<i>Saposhnikovia divaricate</i>)	CYP3A4

с непрямыми антикоагулянтами (варфарин, синкумар), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель).

Факторами риска возникновения НР при совместном применении ЛРП и ЛПСП являются: возраст больного (дети и пожилые); сопутствующие заболевания (особенно печени и почек); наличие полипрагмазии (необоснованное применение большого числа ЛС, как правило, более 5); терапевтическая группа применяемых ЛС. Наибольший риск развития НР, часто опасных, существует при применении ЛРП со следующими группами ЛС:

- пероральные антикоагулянты;
- сердечные гликозиды;
- пероральные гипогликемические препараты;
- теофиллин/эуфиллин;
- иммуносупрессоры;
- ингибиторы ВИЧ-протеиназы и другие противовирусные препараты, применяемые при лечении ВИЧ-инфекции;
- противосудорожные препараты;
- цитостатики;
- антидепрессанты;
- нейролептики.

Общим вопросам взаимодействия БАВ ЛРП и ЛПСП посвящено значительное количество публикаций [11–15].

Имеется также большое количество публикаций о взаимодействии отдельных БАВ ЛР с ЛС различных фармакологических групп (психотропные ЛС, сердечно-сосудистые ЛС, антибиотики, противоопухолевые ЛС) [16–21].

За последние 20 лет появилась масса публикаций о взаимодействии БАВ ЛР и ЛС, которое часто приводит к изменению эффективности ЛС, а в ряде случаев к развитию НР. Так как публикации о взаимодействии БАВ ЛР и ЛС появляются довольно часто, возникает острая необходимость и целесообразность сбора подобной информации, ее анализа и, как следствие, подготовки рекомендаций с целью внесения уточнений в действующие инструкции на лекарственные препараты. В настоящее время аналогичные по составу ЛРП, выпускаемые различными производителями, существенно различаются в полноте информации о потенциальных НР. В связи с этим, в инструкциях по применению ЛРП, разрешенных в России для медицинского применения, необходимо унифицировать разделы, отражающие безопасность препарата, указать все установленные выраженные НР ЛРП, подробно описать противопоказания к применению и взаимодействие с ЛС, что повысит эффективность и безопасность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Булаев Валерий Михайлович. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Демидова Ольга Александровна; olga.demidova25@mail.ru

2. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S. The effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70(4): 317–26.
3. John A, Schmitter J, Brokmoller J, Stadelmann A, Stormer E, Bauers S, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22: 46–54.
4. Gorski JC, Hamman MA, Wang Z, Vasavada N, Huang S, Hall SD. The effect of St. John's Wort on the efficacy of oral contraception. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 25.
5. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TT, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's Wort. *Lancet* 2000, 355(9203): 548–9.
6. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 317–26.
7. Gorski C, Huang HM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75: 36–48.
8. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H, et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19(4): 280–9.
9. Guerra MC, Speroni E, Broccoli M, Cangini M, Pasini P, Minghetti A, et al. Comparison between chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin antioxidant properties and effects on rat liver CYP-catalysed drug metabolism. *Life Sci.* 2000; 67(24), 2997–3006.
10. Yoon YR, Kim MJ, Shin MS, et al. Screening of in vitro inhibitory effects of 15 herbal medicines on CYP3A4-catalyzed midazolam hydroxylation. 2001 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Orlando, Florida, USA. March 6–10, 2001. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(2), Abstract PIII-97.
11. Cheng TO. Herbal interactions with cardiac drugs. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 870–1.
12. Ernst E. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products. *Perfusion* 2000; 13: 4–15.
13. Fugh-Berman A. Herb — drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–8.
14. Kowalky PE. Common interactions with herbal supplements and prescription drugs. *CN Adv Crit Care* 2011; 22: 101–6.
15. Кукес ВГ, Ших ЕВ, Сычев ДА, Булаев ВМ, Раменская ГВ. О взаимодействии биологически активных добавок, содержащих лекарственные растения, с лечебными средствами. *Вопросы питания* 2003; (5): 39–43.
16. Bogle F. Herbal medicines can interfere with breast cancer treatment. *Med J Aust.* 1997; 167: 286.
17. Brown R. Potential interactions of herbal medicines with antipsychotics, antidepressants and hypnotics. *Eur J Herb Med.* 1997; 3: 25–8.
18. Kennedy DA, Suly D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9: 79–124.
19. Miller L. Selected clinical considerations focusing on known and potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2200–11.
20. Misel C, Lohne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167: 367–72.
21. Schwarz U, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self medication with St John's Wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55: 112–3.

INTERACTIONS OF BIOACTIVE SUBSTANCES IN HERBAL MEDICINAL PRODUCTS WITH OTHER PHARMACOTHERAPEUTICS

E. V. Shikh, **V. M. Bulaev**, O. A. Demidova, E. A. Sokova

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: We have conducted an analysis of literature data on results of clinical trials suggesting that bioactive substances in some herbal medicinal preparations influence the efficacy and safety of medicines comprising various pharmacological classes if used concomitantly. Types of interactions between bioactive substances as a part of herbal medicines and chemically synthesized drugs have been discussed. It has been shown that in the case of concomitant use herbal medicinal products influence the pharmacodynamics of chemically synthesized drugs. This can either result in better safety and efficacy, or in adverse reactions. It is proved to be necessary to unify safety sections of patient information leaflets for herbal medicinal products approved in Russia for human use.

Key words: pharmacokinetic interaction; pharmacodynamic interaction; herbal medicinal product; adverse drug reactions; isoenzymes of cytochrome P450; P-glycoprotein.

For citation: Shikh EV, **Bulaev VM**, Demidova OA, Sokova EA. Interactions of bioactive substances in herbal medicinal products with other pharmacotherapeutics. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 48–52.

REFERENCES

1. Kukes VG. The metabolism of medicines: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reafarm; 2004 (in Russian).
2. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S. The effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70(4): 317–26.
3. John A, Schmider J, Brokmoller J, Stadelmann A, Stormer E, Bauers S, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22: 46–54.
4. Gorski JC, Hamman MA, Wang Z, Vasavada N, Huang S, Hall SD. The effect of St. John's Wort on the efficacy of oral contraception. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 25.
5. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TT, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's Wort. *Lancet* 2000; 355(9203): 548–9.
6. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 317–26.
7. Gorski C, Huang HM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75: 36–48.
8. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H, et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19(4): 280–9.
9. Guerra MC, Speroni E, Broccoli M, Cangini M, Pasini P, Minghetti A, et al. Comparison between chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin antioxidant properties and effects on rat liver CYP-catalysed drug metabolism. *Life Sci.* 2000; 67(24): 2997–3006.
10. Yoon YR, Kim MJ, Shin MS, et al. Screening of in vitro inhibitory effects of 15 herbal medicines on CYP3A4-catalyzed midazolam hydroxylation. 2001 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Orlando, Florida, USA, March 6–10, 2001. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(2), Abstract PIII–97.
11. Cheng TO. Herbal interactions with cardiac drugs. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 870–1.
12. Ernst E. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products. *Perfusion* 2000; 13: 4–15.
13. Fugh-Berman A. Herb — drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–8.
14. Kowalky PE. Common interactions with herbal supplements and prescription drugs. *CN Adv Crit Care* 2011; 22: 101–6.
15. Kukes VG, Shikh EV, Sychev DA, Bulaev VM, Ramenskaya GV. On the interaction of dietary supplements containing medicinal plants with therapeutic agents. *Voprosy pitaniya* 2003; (5): 39–43 (in Russian).
16. Bogle F. Herbal medicines can interfere with breast cancer treatment. *Med J Aust.* 1997; 167: 286.
17. Brown R. Potential interactions of herbal medicines with antipsychotics, antidepressants and hypnotics. *Eur J Herb Med.* 1997; 3: 25–8.
18. Kennedy DA, Suly D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9: 79–124.
19. Miller L. Selected clinical considerations focusing on known and potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2200–11.
20. Misel C, Lohne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167: 367–72.
21. Schwarz U, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self medication with St John's Wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55: 112–3.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Shikh EV. Leading researcher of Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bulaev VM. Leading researcher of Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Demidova OA. Researcher. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Sokova EA. Leading researcher of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.